論 文 要 旨

Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia.

（南米コロンビア・カリ市における胃がんのリスク要因 発生部位および組織型別による検討）

Francia Ivonne Campos Chinchilla

【序論および目的】

胃がんの死亡率は世界的に減少傾向にあるものの、以前として罹患率上位を占める悪性新生物であり、その予防・治療対策は重要である。南米コロンビア・カリ市の胃がんの罹患率は男性 30.5/10 万人年、女性 18.8/10 万人年（1992－1996 年）と高く、コロンビアにおける公衆衛生対策上、重要な課題の一つである。

従来、胃がんは組織学的に Lauren の定義によって intestinal type と diffuse type に分類されることが多く、２つの組織型ではリスク要因が異なる可能性があることが示唆されている。Lauren は intestinal type では栄養面や衛生面などの環境要因が強く関連しており、diffuse type ではむしろ宿主の遺伝的背景との関連を示唆している。

一方、Correa は胃がんの発生には複数の要因が関っている発がんモデルを提唱し、特にヘリコバクター・ピロリ菌（以下、ピロリ菌）の感染による前がん状態の発生が重要であると指摘している。ピロリ菌への感染は乳幼児期の極早い段階で感染することが胃がんのリスクと関連すると考えられているが、コロンビアにおいては、農村部の地域では約 50％の子供たちが 2 歳までに、また、90％近くが 9 歳までにピロリ菌に感染していることが報告されている。しかしながら、ピロリ菌の感染が組織学特異的な胃がんのリスク要因であるか否かという点については、明らかとなっていない。また、これまでの疫学研究では、カロリーや飽和脂肪酸の高い摂取などの栄養に関する要因は intestinal type の胃がんと関連する傾向にあり、喫煙と胃がんリスクに関しては、組織型特異性は明確でない。

胃がんは、その発生部位においてもリスク要因が異なる可能性があるが、発生部位特異的なリスク要因に関する研究は少なく、不明な点が多い。

近年、特に先進国においては、幽門部付近の胃がんは相対的に減少している一方、噴門部周辺の胃がんが増加していることが指摘されている。従って、発生部位あるいは組織型によって胃がんのリスク要因が異なるか否かを明らかにしておくことは、今後の胃がんの予防対策において重要である。

本研究では、これまでの疫学研究において胃がんとの関連が強く示唆されている要因について、組織型あるいはがんの発生部位特異的なリスク要因の有無を検討することを目的とした。

【材料および方法】

本研究の研究デザインは、hospital-based case-control study であり、コロンビア、カリ市内にある 3 つの主要な病院において診断・加療している症例を対象とした。胃がん患者の対象基準は、1) 2000 年 9 月から 2002 年 12 月の間に胃がんの初発と診断された、2) 過去 5 年以上に渡ってカリ市が位置する Valle del Cauca 州に居住していた、3) 研究参加への同意が得られた者とした。研究期間内に 395 名の胃がん患者が把握されたが、胃がんの再発（16 名）、Valle del Cauca 州に 5 年未満の居住（65 名）、連絡不可能（91 名）、参加拒否（7 名）などの理由で、81 名が除外された。また、対照者は以下の 5 つの基準をすべて満たす者とした; 1) 胃がん症例と同じ病院に入院加療している者、2) それまでに癌に罹患したことがない

者、3）胃の疾患に罹患したことがない者、4）過去5年以上に渡ってカリ市が位置する Valle del Cauca 州に居住している者、5）研究参加への同意が得られた者。さらに、性、年齢（5 歳階級別）、と入院している病院と時期について患者と対照をマッチングし、胃がん患者 1 名に対して対照 2 名を選んだ。対照者の上位4つの疾患名は循環器疾患（208 名）、外傷（117 名）、感染症（38 名）および腎疾患（21 名）である。これらの対象者すべてに対して、共通の質問票を用いて生活習慣等の聞き取り調査を行ったが、その後1名の対照者については、過去に胃がんと診断されたことがあると判明したため、対象から除外した。従って、本研究の対象者は胃がん症例 216 名、対照者 431 名である。

胃がんの発生部位に関する情報は病理診断記録や医療記録から得た。また 173 名の胃がん症例については、病理標本が入手可能であったために、組織学的診断を確認し、日本の胃がん取り扱い規約に従って、発生部位と組織型分類を行った。統計学的検定は条件付ロジスティック回帰モデルを用いて行った。尚、本研究は、バジェ州立大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われたものである。

【結　果】

胃がん全体では、「食べ始める前によく料理に塩をかける」（オッズ比 3.5、95％信頼区間 1.6-7.3）、「揚げ物の摂取が多い」（オッズ比 1.9、95％信頼区間 1.0-3.6）や「料理の時によく炭を使う」（オッズ比 1.8、95％信頼区間 1.3-2.6）と回答している群で胃がんのリスクが高くなっており、「野菜や果物よく食べる」と回答している群では、胃がんのリスクは低くなっていた（野菜：オッズ比 0.3、95％信頼区間 0.1-1.0、果物：オッズ比 0.3、95％信頼区間 0.1-1.0）。しかしながら、これらの要因はいずれも胃がんの発生部位および組織型特異的に関連している要因ではなかった。

一方、胃がん全体において「出生順位が 2 番目以降」である場合に胃がんのリスクが少し高くなる傾向を認めたが、がんの発生部位別に見ると、特に胃の下位三分の二に発生したがん症例において強いリスク要因となっており（中位三分の一：オッズ比 1.7、95％信頼区間 1.0-2.8、下位三分の一：オッズ比 1.9、95％信頼区間 0.8-4.3）、噴門部のがんでは逆に、胃がんのリスクが低くなっていた（オッズ比 0.3、95％信頼区間 0.1-0.9）。さらに、この発生部位別によるオッズ比の違いは統計学的に有意であった（P 値 0.010）。喫煙は、diffuse type あるいは胃の上位三分の一においてより強いリスク要因である傾向を認めたが、他の組織型および発生部位の胃がんリスクとの間に有意差は認めなかった。

【結論及び考察】

本研究の結果よりコロンビア・カリ市においては、塩分摂取、野菜・果物の摂取および調理方法などが胃がんのリスク要因であり、特に「出生順位が 2 番目以降」であることが胃の下位三分の二に発生する胃がんと強く関連していた。ピロリ菌が、非噴門部（特に幽門部近辺）の胃がんリスクと関連していることは以前より示唆されている。また一般的に、幼少時期に上に兄弟がいる場合、ピロリ菌などへの感染リスクが高くなることも指摘されており、今回の結果は、ピロリ菌の感染時期が胃がんのリスクと関連することを間接的に示唆する結果である。さらに米国やヨーロッパ諸国などの先進国においては、ピロリ菌感染と噴門部周辺の胃がんリスクとの間に逆相関があることが報告されていることから、胃の部位によってピロリ菌感染と生体の防御機能との関連が異なる可能性が考えられる。

また今回の結果では、明らかな組織型特異的なリスク要因は認められなかった。Lauren は intestinal type と diffuse type のリスク要因が異なる可能性を示唆しているが、中村らは、これらの組織型分布は腫瘍の進展によって変化することを指摘している。近年、ムチンなどの臓器特異的な粘液産生の分布を調べ、胃がんの形質分布によって分類する方法が提唱されており、この形質分類によって、胃がんの発生機序が異なる可能性も否定できない。今後は、形質分類も考慮した上での検討が必要である。

World Journal of Gastroenterology, Vol 12 (36), 5772-9, 2006　掲載

論文審査の要旨

報告番号	総研第 5 号		学位申請者	Francia Ivonne Campos Chinchilla
審査委員	主査	嶽崎 俊郎	学位	博士（医学）
	副査	愛甲 孝	副査	有田 和徳
	副査	竹内 亨	副査	米澤 傑

Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia

（南米コロンビア・カリ市における胃がんのリスク要因 発生部位および組織型別による検討）

World Journal of Gastroenterology, Vol 12 (36), 5772-9, 2006 年

胃がんの死亡率は世界的に減少傾向にあるものの、以前として罹患率上位を占める悪性新生物であり、その予防は公衆衛生対策上重要な課題の一つである。一方胃がんは、その発生部位別や組織型別にリスク要因・発生機序が異なる可能性が指摘されていたが、そのような検討を行った疫学研究は多くはなかった。そのため学位申請者らは、これまでの疫学研究において胃がんとの関連が強く示唆されている生活習慣などの環境要因について、組織型あるいはがんの発生部位特異的関連の有無を検討することを目的として疫学研究を行った。

南米コロンビア、カリ市内の 3 つの病院の入院症例を対象として hospital-based case-control study を行った。2000 年 9 月から 2002 年 12 月の間に胃がんの初発と診断された 216 名と、以下の基準を満たす対照者 431 名を対象とした：1) 症例と同じ病院に入院、2) 癌や胃の疾患の罹患歴なし、3) Valle del Cauca 州に 5 年以上居住、4) 研究参加への同意が得られた者。これらの症例・対照は、性、年齢（5 歳階級別）、と入院した病院と時期を揃え、症例 1 名に対して対照 2 名を選んだ。共通の質問票を用いた面接調査により生活習慣等を把握し、胃がんの発生部位に関する情報は病理診断記録や医療記録から得た。また、病理標本が入手可能であった症例については、日本の胃癌取り扱い規約に従って組織型分類を行った。尚、本研究は、バジェ州立大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われたものである。

統計学的解析は、条件付ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比を見積もった。本研究で得られた知見は以下の６つである。１）胃がん全体では、頻繁な食塩摂取、揚げ物の摂取や（料理に）炭の使用などにより胃がんリスクが高くなっていた。２）野菜・果物の高い摂取群では胃がんのリスクは低かった。３）これらの要因はいずれも組織型・発生部位特異的に関連する要因ではなかった。４）がんの発生部位別解析では、「出生順位が 2 番目以降」であることが、胃の下位三分の二に発生するがんの強いリスク要因であったが、上位三分の一のがんではリスクが低下しており、発生部位別による関連の違いは統計学的に有意であった（P=0.010）。５）喫煙は、diffuse type あるいは胃の上位三分の一においてより強いリスク要因である傾向を認めた。６）その他の要因において、組織型およびがんの発生部位特異的な関連を示すものはなかった。

以上の結果より、コロンビア・カリ市では、塩分摂取、野菜・果物の摂取および調理方法などが胃がんと関連していることが明らかとなった。また、第２子以降であることが胃の下位三分の二に発生する胃がんの危険要因であることが示された。幼少時期に上に兄弟がいる場合、ヘリコバクターピロリ菌（ピロリ菌）などへの感染リスクが高くなることも指摘されており、ピロリ菌感染と非噴門部の胃がんリスクとの関連を間接的に示唆する結果であった。また今回の結果では、明らかな組織型特異的なリスク要因は認められなかったが、近年、ムチンなどの臓器特異的な粘液産生分布による形質分類が提唱されており、今後は、形質分類も考慮した上での検討が必要である。

胃がんは、発生部位や組織型別にリスク要因・発生機序が異なる可能性があるが、そのような検討を行った研究は少なく、本研究の結果は、胃がんの発生機序の解明及びその予防対策に資するものと考える。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 5 号		学位申請者	Francia Ivonne Campos Chinchilla
審査委員	主査	嶽崎 俊郎	学位	博士（医学）
	副査	愛甲 孝	副査	有田 和徳
	副査	竹内 亨	副査	米澤 傑

主査および副査の５名は、平成 18 年 12 月 25 日、学位申請者 Francia Ivonne Campos Chinchilla 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問１）今回の研究の対象となった胃がん症例のほとんどは進行がんであるが、対象となった３つの医療機関の診断技術や医療レベルなどに差はないのか？また、コロンビアでは、早期胃がんの割合はどれくらいであるか？

（回答）対象の３つの医療機関はカリ市内でも主要な医療機関であり、診断技術や医療レベルに大きな違いはない。コロンビアでは、加入している医療保険の種類により治療を受けられる医療機関が指定されるため、３つの医療機関の根本的な違いは、受診する患者が加入している医療保険が異なる点で、患者の社会経済的背景は異なっている。Instituto de los Seguros Sociales は企業などの被雇用者、バジェ州立大学附属病院は政府が補助金を支出する医療保険の加入者が大半を占め、Hospital San Juan de Dios はそれぞれの医療保険加入者は半々である。コロンビアで胃がんの早期診断技術が導入され始めたのは約 5 年ほど前で、本研究が行われた 2000 年前後はほとんどの症例が進行がんであった。詳細は把握していないが、最近 5 年間で胃がん全体に占める早期胃がんの割合は増加していると思われる。

質問２）組織型やがんの発生部位の情報がない症例が多く見られた理由はなぜか？

（回答）本研究では、新たに HE 染色を行い日本の胃癌取り扱い規約の組織型分類に従って分類を行ったため、病理標本を借用できなかった症例は組織型不明とした。病理診断報告、手術記録等から発生部位の情報を得たが、進行性腫瘍で占拠部位が広範囲に渡っていた為に特定することが困難であった症例は、発生部位不明とした。

質問３）コロンビアにおける冷蔵庫の普及率はどれくらいか？どのような種類の野菜を主に摂取しているのか？

（回答）現在、都市部ではほとんどの家庭が持っているが、地方によってはまだ冷蔵庫を持っていない家庭もある。主に摂取されている野菜は、レタス、豆類、玉葱、トマト、人参、胡瓜などである。

質問４）今回の結果で胃がんの危険要因であった“coal(炭)”を用いた料理は主にどのような食事を指すのか？それが胃がんの発症にどのように関与していると考えているのか？

（回答）コロンビアでは肉料理に主に炭を用いる。特に肉を高温で加熱しすぎると発がん作用を有する亜硝酸塩が多く産生されることが知られており、それが一つの原因と考えられる。

質問５）今回の結果で、現在の喫煙者と胃がんのリスクとの間に関連が見られなかった理由はなぜか？

（回答）コロンビアではヘビースモーカーがあまりいないことが、一つの理由として考えられる。

質問６）ヘリコバクターピロリ菌（以下、ピロリ菌）や Epstein-Barr（EB）ウイルスなどの微生物の感染も胃がんの危険要因と言われているが、コロンビアにおける感染率はどれぐらいか？

（回答）ピロリ菌の一般集団における感染率は 80％以上と報告されている。EB ウイルス感染率について、最近の報告はないが、カリ市内の EB ウイルス関連胃がんの割合は、胃がん全体の約 15％と報告されている。

質問７）胃がんにおいて、ピロリ菌感染と食習慣との相互作用はありますか？

最終試験の結果の要旨

（回答）食塩の高頻度摂取による胃粘膜の損傷はピロリ菌感染の好条件となり、ピロリ菌との相乗作用により胃がんのリスクが上がる。野菜・果物には抗酸化作用があり、ピロリ菌感染への炎症反応による胃粘膜の損傷を防ぐ。

質問８）出生順位とピロリ菌感染との関連の理由、及び、がんの発生部位によってその関連が異なる理由は何か？

（回答）ピロリ菌感染は幼小児期の集団生活（保育園・幼稚園など）で曝露を受ける可能性が高い。第２子以降の兄弟では、上の子がピロリ菌の感染を家庭内に持ち込むことにより、第１子よりも早い時期に感染曝露を受ける可能性がある。また第２子以降では、第１子の時と比べて、母親が衛生面などにあまり気をつけていない可能性もあると考えられる。今回の結果では、出生順位と胃がんリスクとの関連は胃の下位三分の二に発生した胃がんにおいてのみ確認されている。これまでの研究でも、ピロリ菌と胃がんとの関連は下位の胃がんで示唆されていることより、本結果は、ピロリ菌感染によるリスクを間接的に示唆していると思われる。

質問９）96 症例においてピロリ菌の感染を調べているが、がんの発生部位や組織型との関連はみられたのか？

（回答）下位三分の二に発生した胃がんの 24～36％はピロリ菌陽性であったが、上位三分の一に発生した胃がんにピロリ菌陽性例はなかった。Cardia に発生する胃がんでは、ピロリ菌感染は防御要因として作用することを示唆する論文もあり、この点については今後の検討が必要である。また、ピロリ菌感染と特定の組織型との関連は認めなかった。

質問１０）胃がんの発生において、ピロリ菌が発がんに関与すると考えられるか？

（回答）これまでの研究によると、ピロリ菌感染は、発がん過程の特に初期の段階に大きく関与していると考えられるが、ピロリ菌感染単独で発がんに至るには充分ではなく、他の宿主・環境要因が整うこと必要と考える。

質問１１）世界的にみても胃がんは減少傾向にあるが、その原因は何と考えられるか？

（回答）胃がんの罹患率の減少に関しては、生活習慣の変化が大きいと思われる。一方、胃がんの死亡率の減少に関しては、早期診断と治療技術の進歩によるものが大きいと考える。

質問１２）総カロリー摂取や運動と胃がんリスクとの関連はみているのか？

（回答）今回は、総カロリー摂取との関連は検討していない。運動については、検討したが有意な関連ではなかった。

質問１３）野菜・果物による防御作用として Cdx2 遺伝子のメチル化を挙げたが、それが主なメカニズムであるのか？

（回答）野菜・果物が防御要因となっている主な作用は、抗酸化作用によるものと考える。

質問１４）症例・対照研究では、対照群の選択方法が重要であるが、具体的にはどのように行ったのか？

（回答）対照の条件である 1）症例と同じ病院に入院している、2）癌の罹患歴がない、3）胃の疾患の罹患歴がない、4）Valle del Cauca 州に５年以上居住、という４条件を満たす者の中から、胃がん患者と性・年齢（５歳階級）が一致する入院患者を同定し、必要に応じて乱数表を用いた無作為抽出を行った。質問調査の前に、研究参加への同意が得られなかった者、あるいは面接中に上記の条件を満たしていないことが明らかになった者は対象から除外した。

質問１５）コロンビアにおける萎縮性胃炎の年齢分布はどのようになっているか？

（回答）1990 年代に 10 箇所以上の地域で行われた調査によると、年齢と共に萎縮性胃炎の頻度は高くなっていたが詳しい数値は把握していない。また、萎縮性胃炎の 80％弱にピロリ菌感染が認められたと報告されている。

質問１６）今回の研究対象では、胃がんの家族歴と組織型との関連はみられなかったか？

（回答）家族歴のある対象者の人数が少なく、特定の組織型との関連は認めなかった。

質問１７）兄弟の人数は、家族の社会経済的状態とも関連していると思われるが、今回の研究では、社会経済状態と胃がんリスクとの関連はみられなかったか？

（回答）兄弟の人数は胃がんのリスクと関連はなかった。本研究では医療機関を症例と対照で揃えたために、厳密ではないが間接的に社会経済状態を揃えたため、その検討を行うことはできなかった。

以上の結果から、５名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士（医学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。